

RIASSUNTO

L'acromegalia è una sindrome caratterizzata dall'eccessiva secrezione di ormone della crescita (GH) dovuta solitamente ad un adenoma ipofisario GH-secerne. Questa sindrome è associata ad un'aumentata prevalenza di tumori del colon, sebbene i fattori implicati nel loro sviluppo e nella loro recidiva non siano del tutto noti.

Scopo del lavoro: Scopo della presente tesi è quello di identificare i pazienti acromegalici a rischio per lo sviluppo di adenomi del colon e chiarire il ruolo dell'attività di malattia in questo processo; il tutto nell'ottica di modificare la storia naturale della malattia adenomatosa e ridurre la mortalità per patologia neoplastica ad essa correlata, in questa categoria di pazienti.

Pazienti e metodi: Al fine di identificare i soggetti a rischio aumentato di sviluppare tumori del colon, 79 pazienti con acromegalia sono stati inseriti in uno studio prospettico e seguiti per 5 anni. Duecentottanta soggetti sani sono stati utilizzati come controlli. La presenza di lesioni del colon e l'attività di malattia sono state valutate mediante colonscopia e dosaggio dei valori sierici di IGF-1. La malattia acromegalica è stata definita controllata per livelli sierici di IGF-1 all'interno del range di normalità per l'età.

Risultati: Alla prima colonscopia sono stati rilevati adenomi del colon in 26 dei 79 pazienti acromegalici (32.9%) e in 60 dei 280 controlli (21.4%) , $p=0.035$ (valore aggiustato per sesso ed età, odd ratio 1.82, 95% CI, 1.02-3.25). Sette pazienti avevano polipi iperplastici; i rimanenti 46 pazienti acromegalici non avevano lesioni identificabili all'epoca del primo controllo e non hanno sviluppato adenomi durante il periodo di studio. Dei 26 pazienti che presentavano adenomi del colon al primo controllo, 16 (61,5%) hanno avuto una o più recidive ($p<0.0001$ vs pazienti senza lesioni adenomatose al primo controllo); inoltre le recidive multiple si sono verificate più frequentemente in pazienti con acromegalia non controllata (66.7% vs 17.6% in pazienti con malattia controllata, $p=0.028$).

Conclusioni: In conclusione, grazie ai dati ottenuti con questo studio, si può affermare che la prima colonscopia aiuta ad identificare i pazienti acromegalici ad alto rischio per lo sviluppo di adenomi del colon. Pazienti che non hanno lesioni adenomatose alla prima colonscopia, è improbabile che le sviluppino successivamente, indipendentemente dal controllo metabolico dell'acromegalia. All'opposto, nuove lesioni sono frequenti, e spesso multiple, in pazienti che avevano già evidenza di malattia colica al primo controllo, in modo particolare quando la malattia acromegalia continua ad essere non ben controllata.

INTRODUZIONE

ACROMEGALIA

L'acromegalia è una sindrome provocata da un'eccessiva secrezione di ormone somatotropo (GH) e conseguentemente di IGF-1 (1), determinata nella maggior parte dei casi da un tumore dell'ipofisi anteriore GH secernente. Spesso l'esordio è insidioso, per cui la diagnosi è tardiva. Al giorno d'oggi sembra che la diagnosi venga posta ad uno stato di malattia più precoce rispetto al passato, ma esistono ancora, anche se in proporzione minore, pazienti che si presentano alla diagnosi già con difetti del campo visivo o con danni irreversibili a livello del cuore o delle articolazioni (2). La distinzione con il quadro del gigantismo dipende dall'età di insorgenza: il gigantismo si manifesta con un eccessivo accrescimento lineare, poiché l'ipersecrezione ormonale inizia prima della saldatura delle epifisi; l'acromegalia invece si manifesta con un eccessivo accrescimento dei tessuti molli e del tessuto osseo, dato che l'ipersecrezione ormonale si verifica dopo la saldatura delle epifisi. Tutte le età possono essere colpite, ma la frequenza è massima nella quarta e quinta decade; la malattia si distribuisce equamente nei due sessi (1, 3).

L'acromegalia è una malattia rara, con un'incidenza annua è 3-4 casi per milione, ed una prevalenza di 50-70 casi per milione (4). Il ritardo dall'esordio dei sintomi e la diagnosi è stimato tra i 5 e i 15 anni, con una media pari a 8.7 anni (5), anche se si stima che il ritardo diagnostico si stia

riducendo, e che sia oggi pari a 4-5 anni (6). Nei pazienti più giovani i tumori tendono ad essere più aggressivi e più grandi, e per questo motivo, vengono generalmente diagnosticati più precocemente (1). Al contrario i pazienti più anziani si contraddistinguono per un ritardo diagnostico più marcato (7, 8).

Il GH è un ormone proteico secreto in modo pulsatile con picchi massimi durante il sonno, dopo l'assunzione di cibo e dopo l'esercizio fisico; anche lo stress, sia fisico che psichico, induce un aumento della sua secrezione. La secrezione pulsatile e la breve emivita dell'ormone comportano continue oscillazioni delle concentrazioni plasmatiche.

Gli effetti del GH sono mediati dalle somatomedine, tra le quali la più importante è la somatomedina C o IGF-1 (insulin-like growth factor I). Le somatomedine sono polipeptidi prodotti dal fegato e da altri organi stimolati dal GH. La loro struttura è simile a quella della pro-insulina, e questo giustifica alcuni effetti insulino-simili. Le somatomedine stimolano la sintesi proteica e degli acidi nucleici, inducono la proliferazione cellulare e favoriscono l'accrescimento di tutti i tessuti. In contrasto con il GH, i livelli di IGF-1 rimangono stabili durante il giorno e sono proporzionali alla concentrazione media di GH. I livelli di IGF-1 si modificano con l'età, aumentano dalla nascita per raggiungere un picco alla pubertà, e poi decrescere gradualmente durante l'età adulta. I range dei valori di IGF-1 differenziati per l'età, sono essenziali per la diagnosi e il follow-up

dell'acromegalia. La secrezione di GH è stimolata dal growth hormone releasing hormone (GHRH), prodotto dall'ipotalamo. La somatostatina inibisce la secrezione di GH; questa è prodotta dalle cellule nervose come neurotrasmettitore, oltre che come ormone. La secrezione di GH è inibita anche attraverso il feed-back negativo esercitato dallo stesso GH e dalle somatomedine, che agiscono sia sull'ipofisi che sull'ipotalamo (1, 3). Il rilascio di GH è comunque influenzato anche da altre sostanze, incluse l'acetilcolina e la noradrenalina liberate dai terminali sinaptici di fibre nervose, gli estrogeni, i glucocorticoidi, gli oppioidi, e il TRH. Gli effetti di queste sostanze si esplicano generalmente a livello ipotalamico.

Gli adenomi ipofisari GH-secernenti rappresentano la causa principale di acromegalia; generalmente il tumore secrene GH in modo isolato; nel 35% dei casi si può mettere in evidenza la contemporanea presenza di iperprolattinemia, dovuta sia a una contemporanea secrezione di prolattina da parte dell'adenoma, che ad una perdita di inibizione della secrezione di prolattina causata dalla compressione del peduncolo ipofisario da parte della massa tumorale. Meno frequentemente la secrezione di GH si associa a co-secrezione di TSH. Una causa meno frequente di acromegalia è la presenza di un carcinoma ipofisario (9).

Molto raramente la malattia acromegalica può essere correlata con un aumento di GHRH; la maggioranza dei casi è dovuta ad una produzione ectopica del GHRH da parte di un carcinoma pancreatico o di un carcinoide

bronchiale (10); occasionalmente l'aumento di GHRH può essere causato da un amartoma ipotalamico (11); in questi casi il quadro clinico è identico a quello dell'acromegalia classica, ma si può osservare un'iperplasia delle cellule somatotrope ipofisarie (12).

Anche numerose rare sindromi familiari sono associate allo sviluppo di tumori ipofisari GH-secernenti, e quindi all'acromegalia (2). La MEN 1 (Neoplasie Endocrine Multiple) o Sindrome di Wermer, è una sindrome a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dalla predisposizione generale a sviluppare adenomi paratiroidi, adenomi del pancreas endocrino e adenomi ipofisari, generalmente prolattino- o GH-secernenti, con una frequenza di acromegalia pari al 25% dei casi. La Sindrome di Carney è una sindrome caratterizzata da pigmentazione cutanea a chiazze, mixomi e tumori endocrini quali adenomi testicolari, surrenali e ipofisari, l'acromegalia è presente nel 20% dei casi. La Sindrome di McCune Albright è invece caratterizzata da displasia fibrosa poliostotica, macchie cutanee color caffè-latte, e una varietà di alterazioni endocrine, tra le quali anche adenomi ipofisari GH secernenti.

I pazienti acromegalici hanno livelli aumentati di GH; essi presentano anche un'alterazione del pattern della secrezione del GH con frequenza dei pulse di rilascio dell'ormone aumentata di 2-3 volte (13). Tipica è anche la mancanza della soppressione della secrezione dopo carico orale di glucosio (i valori non scendono al di sotto di 1 ng/ml). Anche i livelli di IGF-1 sono

significativamente aumentati negli acromegalici; i livelli di IGF-1 sono correlati con la severità di malattia (14) aumentano infatti all'aumentare della concentrazione plasmatici del GH; i livelli di IGF-1 dipendono anche dal pattern di secrezione del GH, e dal grado di quest'ultimo di escursione dai livelli basali.

L'acromegalia è una condizione associata ad aumentata morbilità e mortalità, si contraddistingue infatti per un tasso di mortalità 2-4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale (15) e per una riduzione dell'aspettativa di vita di circa 10 anni (16); secondo Wright *et al.* le principali cause di morte sono in ordine, le malattie cardio e cerebrovascolari (60%), malattie respiratorie (25%), e le neoplasie maligne (15%) (17, 18); secondo Gamble *et al.* (16) invece le principali cause di morte sono così distribuite: malattie cardiovascolari (50%); malattie cerebrovascolari (11%); malattia neoplastica maligna (24%); con una percentuale di morti dovute a cause cardiovascolari sensibilmente aumentata rispetto alla popolazione generale di riferimento (50% vs 32%). Anche secondo Ezzat e Melmed i tassi di mortalità sono significativamente aumentati negli acromegalici; in uno studio del 1991 (19) questi hanno focalizzato l'attenzione soprattutto sull'aumento di mortalità dovuta a malattie neoplastiche maligne nei pazienti di sesso maschile.

Il problema dell'associazione tra acromegalia e cancro ha attratto l'attenzione di molti ricercatori, ma resta ancora dibattuto se i pazienti

acromegalici abbiano realmente un aumento del rischio per lo sviluppo di malattie neoplastiche (4, 19-24). E' solo da poco più di un decennio che si riporta un aumento di incidenza della patologia tumorale, questo perché solamente con le correnti pratiche cliniche i pazienti acromegalici sopravvivono abbastanza a lungo per poter sviluppare questo tipo di complicanze; da notare però che l'aumento della frequenza di patologia neoplastica nell'acromegalico, non risulta statisticamente significativo in tutti gli studi compiuti. Nella Tabella 1 sono illustrate le neoplasie che più frequentemente sono riportate essere associate alla patologia acromegalica.

Tabella 1. Neoplasie associate all'acromegalia

Apparato Gastrointestinale	Adenocarcinoma del colon Polipi adenomatosi del colon Adenocarcinoma gastrico
Mammella	Adenocarcinoma Adenoma
Tiroide	Carcinoma papillare
Timo	Timoma
Paratiroidi	Adenoma
Apparato respiratorio	Tumori bronchiali
Apparato genitale	Carcinoma ovario
Sistema Nervoso	Meningioma Neurinoma
Tumori ematologici	Mieloma Multiplo
Osso	Osteosarcoma

I fattori più importanti nella determinazione dell'aumento della mortalità sono le concentrazioni di GH all'ultimo controllo, l'età del paziente, gli anni del ritardo tra esordio clinico e diagnosi di malattia, l'evidenza di cardiopatia e la presenza di ipertensione arteriosa (25); di minore importanza sembrano invece essere il diabete non controllato e/o le dislipidemie. Orme *et al.* attribuiscono anche un valore significativo all'età di insorgenza della malattia, sottolineando come la mortalità, specialmente dovuta a cause cerebrovascolari, aumenti con il ridursi dell'età di diagnosi dell'acromegalia; l'autore ipotizza inoltre sulla base di evidenze cliniche, una possibile indolenza della malattia acromegalica insorta nell'anziano (18).

Gli studi di Gamble *et al.* hanno confermato l'importanza dei valori sierici del GH come predittori di mortalità nel paziente acromegalico (16). Quando i valori sierici di GH vengono ridotti a meno di 1 ng/ml, il tasso di mortalità dei pazienti acromegalici diventa infatti sovrapponibile a quello atteso per una popolazione di controllo di pari età. E' stato osservato anche come ci sia un trend significativo nella crescita della mortalità, per valori di GH che eccedono oltre 1ng/ml. Orme *et al.* hanno rilevato che la mortalità si riduce fino ad un livello indistinguibile a quello di una popolazione di controllo, per valori di GH minori di 2.5 ng/ml, su campioni random (18); oppure, secondo Abosch, per osservare questa stessa caduta della mortalità, è sufficiente che il valore di GH sia mantenuto a livelli inferiori a 5 ng/ml

(26). Bates propone invece di considerare come cut off un valore medio di 2.5 ng/ml, su una serie di campioni ottenuti da 5 prelievi ottenuti effettuati in uno stesso giorno (6).

Alla luce di tutti questi dati, almeno secondo Gamble *et al*, si dovrebbero poter considerare livelli di GH pari a 1-2 ng/ml, come “valori di sicurezza”. Il raggiungimento di questi valori appare dunque auspicabile durante la terapia della malattia acromegalia, per definire la risposta al trattamento come adeguata.

Recentemente l’attenzione si è focalizzata anche sull’importanza dell’IGF-1 come criterio per la valutazione dello stato di controllo della malattia acromegalica (16, 27). La riduzione dell’IGF-1 entro range di normalità, sembra essere associata ad un ritorno della mortalità a valori pari a quelli della popolazione generale; questo è particolarmente evidente in quei pazienti con valori di IGF-1 al di sotto della media del range di normalità. Gli studi di Jenkins *et al*. mettono invece in relazione i livelli di IGF-1 direttamente con il rischio di sviluppare un tumore del colon retto (28). Osservazioni queste, non condivise da Ayuk *et al.*, che in un articolo del 2004, riportano una mortalità non aumentata nel sottogruppo di pazienti acromegalici in studio con elevati livelli di IGF-1 (29). Nello stesso articolo viene invece confermato come importante parametro per la valutazione del controllo di malattia, il GH, i cui valori, correlano in modo direttamente proporzionale, anche a detta di Ayuk, con il tasso di mortalità

nell'acromegalico; questo perché è stato dimostrato che l'aumento della mortalità viene ridotto in modo significativo quando le concentrazioni plasmatiche di GH vengono ridotte a livelli inferiori a 2.5 ng/ml (29).

ASPETTI CLINICI DELL'ACROMEGALIA

L'evoluzione della malattia acromegalica è lenta; i vari distretti corporei vanno incontro a progressive modificazioni, che il paziente porterà all'attenzione del medico solo dopo molti anni. Il coinvolgimento sistemico osservabile in questa condizione, induce attualmente a ritenere l'acromegalia una sindrome piuttosto che una malattia (1, 3). Le manifestazioni cliniche si raggruppano in due grandi categorie; la prima è rappresentata dai sintomi locali dovuti all'effetto massa della neoplasia, comuni a tutti i tumori ipofisari; la seconda è rappresentata dall'insieme dei sintomi correlati alla visceromegalia generalizzata dovuta agli effetti periferici di GH e IGF-1.

Le manifestazioni cliniche legate alla presenza della massa tumorale sono molteplici; frequenti sono le alterazioni oculari sostenute da compressione sul chiasma ottico che determina riduzione del campo visivo e possibile atrofia ottica, e da compressione del III, IV e VI paio di nervi cranici, con ptosi palpebrale, strabismo e diplopia; le alterazioni campimetriche sono assai frequenti nei portatori di macroadenoma ipofisario (30). Segni locali legati alla presenza del tumore includono inoltre cefalea, ipopituitarismo e raramente disfunzioni ipotalamiche e del lobo frontale. Una temibile complicanza locale è rappresentata dall'erosione e sfondamento del pavimento della sella turcica, evento che si manifesta sul piano clinico con la presenza di rinoliquorrea.

I più comuni segni e sintomi sistemici della malattia acromegalia, possono essere suddivisi a seconda dell'interessamento dei diversi organi ed apparati. Le manifestazioni forse più caratteristiche sono quelle legate alle alterazioni a carico delle ossa; non a caso il termine acromegalia deriva dall'osservazione di un anomalo accrescimento acrale, provocato dalla neoformazione di osso periostale: mani e piedi aumentano di dimensioni, costringendo il paziente a cambiare anelli, guanti e scarpe. L'interessamento del cranio è dimostrato dalla macrocefalia, con formazione di bozze frontali; sono inoltre presenti prognatismo, artrosi temporo-mandibolare e diastasi interdentaria (1, 3).

L'interessamento dei tessuti molli si evidenzia sul piano clinico con l'allargamento del naso, con l'aumento della carnosità delle labbra e con l'ispessimento della cute, caratteristiche queste responsabili della grossolanità dei lineamenti e del tipico aspetto della *facies acromegalica*. In ogni sede la cute appare ispessita, rugosa ed oleosa; la sudorazione è aumentata. Nonostante l'apparente ipertrofia del sistema muscolare, questi pazienti sono in realtà affetti da miopatia e lamentano debolezza muscolare (1). Nell'acromegalico possono anche manifestarsi anomalie della gabbia toracica in grado di ostacolare la ventilazione, ma la compressione respiratoria in questi pazienti è riferibile soprattutto alla sindrome da apnea ostruttiva durante il sonno (1). La stima della prevalenza di questo disturbo è molto variabile nelle diverse casistiche; Weiss *et al.* Hanno rilevato

l'apnea notturna nel 75% degli acromegalici, con una frequenza direttamente correlata alla durata dell'ipersomatotropismo (31). Secondo alcuni autori l'ostruzione delle vie aeree è causata dal prolasso della lingua, dal collasso dell'ipofaringe, dall'ipertrofia delle mucose e dei turbinati; questi fattori comportano anche disturbi respiratori diurni (32). L'importanza dell'apnea ostruttiva negli acromegalici risiede nel suo effetto aggravante per l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza cardiaca e le aritmie, che rientrano tra le principali cause di morte in questi pazienti. L'ipertrofia della mucosa delle corde vocali e dei seni paranasali è anche responsabile della tipica voce cavernosa.

Diversi dati clinici ed epidemiologici indicano che il rischio di complicanze cardiovascolari è maggiore nei pazienti acromegalici. Una riduzione delle prestazioni cardiache è stata descritta da vari autori, mentre la cardiomegalia è l'anomalia cardiovascolare riscontrata nella maggior parte dei casi. Altre anomalie morfologiche possono interessare le valvole aortica e mitrale (33, 34). La cardiomegalia solo in alcuni casi può essere messa in relazione alla concomitante ipertensione arteriosa, mentre in altri pazienti i livelli pressori non sono tali da giustificare l'ipertrofia del miocardio, che quindi deve essere ascritta agli effetti diretti del GH. Del resto, diversamente rispetto ai sovraccarichi di pressione e volume, l'ipersomatotropismo provoca un'ipertrofia concentrica che interessa sia il setto che la parete libera, in entrambi i ventricoli, senza fibrosi del

miocardio (33). Si configura quindi il quadro di una vera e propria miocardiopatia acromegalia. La cardiomegalia risulta di entità sproporzionata rispetto alla megalia di altri visceri; la sua severità appare significativamente correlata con la durata dell'ipersomatotropismo, ma non con i livelli di GH e IGF-1 (33). Diversi studi hanno dimostrato la riduzione della massa ventricolare e dello spessore settale in seguito alla normalizzazione dei livelli di GH e IGF-1 ottenuta con la terapia (35).

Anche la prevalenza delle tireopatie è aumentata nei pazienti acromegalici, ma è riportata con valori ampiamente variabili nelle diverse casistiche. Nel 1997 Cheung e Boyages (36) rilevavano un ingrandimento della tiroide nel 92% dei pazienti acromegalici, il volume tiroideo tendeva ad essere minore nei pazienti trattati rispetto a quelli con malattia attiva. Nel 2000 Cannavò *et al.* (37) diagnosticavano un ingrandimento della tiroide e la presenza di modularità rispettivamente nel 78% e nel 50% dei pazienti acromegalici; contrariamente agli studi precedenti non si dimostrava però una correlazione con i valori di GH e IGF-1, anche se la normalizzazione dei livelli di questi ormoni, a seguito della terapia, comportava effetti favorevoli sullo stato della tiroide. In uno studio del 2002 Gasperi *et al.* (38) hanno rilevato tireopatie nel 78% dei 258 pazienti acromegalici selezionati, mentre nella popolazione di controllo la prevalenza era del 27%. Nei pazienti con acromegalia la valutazione ecografica ha dimostrato che il volume della ghiandola è aumentato rispetto ai controlli, che è

correlato con la durata di malattia, ma non con i valori di GH e IGF-1 (37, 38). I meccanismi responsabili del gozzo non sono ancora del tutto chiari. I dati oggi a disposizione indicano che l'IGF-1 è in grado di potenziare la crescita delle cellule tiroidee indotta dal TSH, mentre quest'ultimo aumenta la disponibilità di fattori di crescita e loro recettori (38). E' verosimile che TSH e IGF-1 facciano parte di un sistema integrato di segnali che controlla la proliferazione cellulare e la funzione tiroidea. Nell'acromegalia gli elevati livelli di IGF-1 potrebbero essere sufficienti per stimolare la crescita cellulare indipendentemente dal TSH (38).

Colao *et al.* (39) hanno rilevato in un gruppo di soggetti acromegalici in studio, un aumento del volume prostatico rispetto alla popolazione sana, con una significativa correlazione con l'età dei pazienti; questo nonostante il concomitante ipogonadismo presente degli acromegalici. Micro- e macro-calcificazioni periuretrali sono state osservate nel 50% degli acromegalici, contro il 20% dei controlli; anche noduli e cisti sono stati riscontrati con maggior frequenza. L'ipertrofia si è dimostrata essere reversibile con la normalizzazione dei valori di GH e IGF-1 (39).

Il sospetto di acromegalia è indotto dall'osservazione delle sue manifestazioni sistemiche, ma per porre diagnosi, è necessario attenersi a dei criteri specifici. I livelli basali di GH sono generalmente elevati nei pazienti con acromegalia. Comunque, considerando la pulsatilità della secrezione dell'ormone, una singola misurazione del GH non è

determinante per la diagnosi di acromegalia; questo parametro infatti non è né sensibile né specifico; i livelli dell'ormone potrebbero non risultare aumentati nel soggetto malato o, al contrario, potrebbero essere elevati anche nel soggetto normale (1). Per questi motivi sarebbe preferibile uno studio della concentrazione ormonale nelle 24 ore, con il quale si dimostra la presenza di un maggior numero di picchi di secrezione nei malati rispetto ai sani. Questo tipo di valutazione comporta delle oggettive difficoltà che lo rendono applicabile solo in ambito di ricerca. Nella pratica clinica, la diagnosi comporta l'esecuzione di altri esami. I livelli di IGF-1 sono abbastanza costanti, rappresentando una fedele espressione della secrezione di GH. Il dosaggio dell'IGF-1 quindi è considerato il più affidabile test di screening per l'acromegalia. Per la diagnosi definitiva è necessario ricorrere al test di tolleranza orale al glucosio (OGTT); è sicuro, economico, non ha controindicazioni e non necessita di precauzioni speciali. Vengono somministrati 75g di glucosio e si prelevano diversi campioni di sangue (a -30, a t 0, e ogni 30 minuti per le successive 2.5 ore), per la valutazione della glicemia e della concentrazione di GH. Una mancanza della soppressione del GH dopo carico orale di glucosio è suggestiva per la diagnosi di acromegalia, anche se i risultati devono essere sempre valutati alla luce dei valori di IGF-1, dato che esistono una serie di condizioni oltre all'acromegalia, che possono portare all'aumento di GH. Per quanto riguarda il GH, il cut-off che separa i soggetti normali dagli

acromegalici, è 1 ng/ml. Livelli di GH inferiori a 1ng/ml dopo somministrazione di carico orale di glucosio e valori di IGF-1 nella norma per l'età escludono la diagnosi di acromegalia (8). Con l'OGTT si potrebbe rilevare in alcuni soggetti una intolleranza al glucosio causata dalla malattia acromegalica. Falsi positivi sono possibili in adolescenti, in soggetti con patologia epatica o renale e in soggetti con anoressia nervosa. Falsi negativi sono possibili, può accadere infatti che in pazienti acromegalici non si ottenga la soppressione del GH durante l'OGTT.

Dopo che gli esami ematochimici hanno dimostrato l'ipersecrezione di GH, la RMN è indicata per localizzare e caratterizzare l'adenoma ipofisario GH secernente.

Una volta fatta la diagnosi, deve essere impostata una terapia; questa ha sempre come obiettivo il controllo di malattia tramite la soppressione dell'ipersomatotropismo; gli scopi principali sono: ridurre le dimensioni o impedire la crescita della massa tumorale ipofisaria e l'eliminazione delle complicanze secondarie all'attività di malattia. Il trattamento dell'acromegalia prevede l'uso di terapia medica, chirurgica e radiante. La rimozione chirurgica dell'adenoma ipofisario per via trans-sfenoidale rimane la principale procedura terapeutica nella maggior parte dei pazienti con acromegalia (40). Idealmente l'adenoma ipofisario GH secernente dovrebbe essere resecato completamente cercando contemporaneamente di mantenere, o riportare alla norma, la funzione della ghiandola ipofisaria. La

riuscita dell'intervento dipende in gran parte dall'esperienza del chirurgo, dalle dimensioni e estensione del tumore, e si può evidenziare laboratoristicamente tramite la valutazione dei livelli di GH, che tendono a normalizzarsi immediatamente nel post-operatorio, e dell'IGF-1 che si riducono gradualmente durante la prima settimana dopo l'intervento. Il successo della terapia viene valutato tramite OGTT. La guarigione della malattia si ottiene nell'85-90% dei pazienti con precedente diagnosi di microadenoma, e almeno nel 50% di quelli con macroadenoma (41). Purtroppo però si assiste talvolta a una ripresa della malattia, con nuovo aumento dei livelli di GH negli anni successivi alla chirurgia (42).

La terapia medica ha assunto negli ultimi anni un ruolo sempre più importante nel trattamento dell'acromegalia: è indicata nei casi di persistenza di malattia dopo intervento neurochirurgico, oppure nei casi in cui l'opzione chirurgica sia controindicata. La terapia medica si avvale di tre principali categorie di farmaci: i dopamino-agonisti, gli analoghi della somatostatina e gli antagonisti del recettore del GH. I dopamino-agonisti sono ben tollerati ma scarsamente efficaci; gli analoghi della somatostatina a lungo termine provocano una soppressione del GH < 2.5 ng/ml nel 65% dei pazienti e una normalizzazione dei livelli di IGF-1 in circa il 70% dei pazienti. Oggi le nuove formulazioni a lento rilascio della somatostatina long-acting, provocano soppressione persistente di GH e IGF-1 per più di 4 settimane. L'octreotide è efficiente nel 70% dei pazienti sensibili (GH < 2

ng/ml). La lanotride , iniettata ogni 15 giorni induce simili valori di GH e IGF-1 (43). Il Pegvisomant è invece un nuovo farmaco, in commercio in Italia solo da un anno e mezzo, che agisce a livello degli organi bersaglio come antagonista dei recettori del GH, è in grado di normalizzare i livelli di IGF-1 nella quasi totalità dei pazienti, è ben tollerato, ma non ha effetti benefici sulla massa tumorale (44).

La radioterapia non è mai considerata un'opzione terapeutica di prima scelta; gli effetti benefici sono però ritardati nel 90% dei casi, con riduzione dei livelli di GH e IGF-1 a distanza anche di 8-9 anni; sono stati riportati casi di riduzione dei livelli del GH ma persistenza di elevati livelli di IGF-1 (45); trova indicazione nei casi in cui è controindicato l'intervento chirurgico, in caso di persistenza di malattia dopo l'intervento chirurgico e di mancato controllo di malattia durante il trattamento medico con SMSa o Pegvisomant.

ACROMEGALIA E COLON

Prendendo in considerazione l'associazione acromegalia-tumore del colon, la letteratura non appare molto concorde nel definire l'ipersomatotropismo una condizione correlata a rischio aumentato per lo sviluppo di lesioni tumorali; molti studi hanno documentato come questa sindrome sia associata ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori del colon, anche se la prevalenza, sia dei polipi adenomatosi che del carcinoma, varia ampiamente nelle diverse casistiche (17-19, 21, 46-49). A causa di questi risultati contrastanti e a causa dell'assenza di studi prospettici specificatamente indirizzati a questo argomento, l'acromegalia è stata di volta in volta considerata come una condizione a basso rischio o ad alto rischio per lo sviluppo di neoplasie coliche (50-52) e, ad oggi, non tutti gli autori (50, 51) concordano nel ritenere che la colonscopia debba essere frequentemente ripetuta nei pazienti acromegalici. E' comunque un dato di fatto che nell'acromegalia si rilevino alterazioni consistenti in una maggiore lunghezza e tortuosità del colon, un'aumentata proliferazione dell'epitelio con ipertrofia della mucosa e un rallentato transito intestinale; I polipi del colon che si sviluppano nei pazienti acromegalici sono particolarmente interessanti per una loro tendenza alla localizzazione nel colon destro e per un maggior grado di displasia (25), caratteristica quest'ultima, che rende ragione della loro maggiore aggressività e della loro più spiccata tendenza all'evoluzione maligna.

Il primo ad ipotizzare che i pazienti con acromegalia fossero a rischio aumentato per lo sviluppo della neoplasia del colon retto, fu Klein, già nel 1982 (23). Oggi la maggioranza degli studi riporta un aumento della prevalenza di adenomi del colon nei pazienti acromegalici, sebbene esistano in letteratura anche lavori in cui non è stata riscontrata alcuna differenza di prevalenza di adenomi tra pazienti acromegalici rispetto ai gruppi di controllo (50, 53). Rimane infatti ancora un aspetto dibattuto se i pazienti acromegalici siano o meno soggetti ad un rischio significativamente aumentato di sviluppare tumori del colon. L'alta variabilità nella prevalenza dei polipi nei diversi studi, è verosimilmente dovuta a una non ottimale scelta del campione dei soggetti in studio e a una non completa visualizzazione dell'intero colon all'esame endoscopico; in effetti gli studi che non riportano un aumento nella prevalenza delle neoplasie del colon nella popolazione acromegalica, sono anche quelli con pazienti di età media più bassa e in cui il cieco non è stato raggiunto in una buona percentuale dei casi (30%) (53, 54); questo perché il non raggiungimento del cieco all'esame endoscopico può portare a una sottostima della reale prevalenza degli adenomi, in quanto la maggior parte delle lesioni è localizzata a destra (53).

Puntano a ridimensionare l'importanza dell'associazione acromegalia-tumori del colon, gli studi di Renehan (50, 55). Questo autore afferma infatti che i pazienti acromegalici avrebbero un aumento del rischio di

tumore del colon definito, ma modesto, e quindi non statisticamente significativo; in uno studio del 2000 riporta una prevalenza totale di neoplasia colica (adenomi e adenocarcinomi) del 12%; considerando una suddivisione per fasce d'età 40-49, 50-59, 60-69, e ≥ 70 , i tassi di prevalenza sono: 0%, 8%, 12%, 20% e 21%; non si dimostra quindi negli acromegalici alcun aumento della prevalenza degli adenomi in nessuna fascia d'età considerata rispetto ai valori della popolazione di controllo. Questi risultati non giustificano, a detta dell'autore, l'impostazione in questa categoria di pazienti di un aggressivo programma di follow-up per patologia colica, programma che viene invece proposto da altri (51). È importante però puntualizzare che i gruppi di controllo di questi studi, sono rappresentati da pazienti deceduti, e che in questi, le indagini sul colon sono state di natura autoptica; è intuibile come questo possa aver generato un bias, infatti nell'individuazione di piccole lesioni polipoidi le metodiche utilizzate per analizzare il colon prelevato da cadavere sono di gran lunga più sensibili rispetto alla colonscopia, soprattutto quando questa viene effettuata su pazienti acromegalici, nei quali il colon, particolarmente lungo e tortuoso, rende l'indagine endoscopica difficoltosa; inoltre i soggetti appartenenti al gruppo di controllo sono significativamente più anziani rispetto ai pazienti acromegalici in studio. Appare così chiaro come queste limitazioni abbiano sottostimato la vera prevalenza dei polipi adenomatosi nei pazienti acromegalici, e come i risultati ottenuti da Renehan debbano

essere valutati in modo critico. Da notare che però Renehan, al pari di altri autori (46, 54) riconosce comunque nei polipi adenomatosi dei pazienti acromegalici, delle caratteristiche degne di interesse, e meritevoli di ulteriori studi, perché associate a maggior tendenza alla degenerazione maligna: dimensioni maggiori (diametro ≥ 10 mm nel 27% vs il 13% e il 9% delle due popolazioni di controllo, rispettivamente), e istologia più avanzata (tubulovillosi nel 27% vs 4% e 22% delle due popolazioni di controllo, rispettivamente) rispetto a quelli della popolazione generale. Inoltre, nella serie di Renehan, analogamente a quanto osservato nella maggior parte degli studi, le lesioni appaiono localizzate prevalentemente a destra (68% vs 57% e 56%).

La maggior parte degli autori concorda invece nell'affermare che l'acromegalia sia effettivamente correlata con un aumento significativo del rischio di sviluppare tumori del colon. Tra questi figurano Jenkins e Besser, che nei loro studi (46, 47, 51) riportano un'aumentata prevalenza di adenomi; i valori suddivisi per fasce d'età risultano essere: 8% al di sotto di 40 anni; 12% tra 40 e 49 anni, 26% tra 50 e 59 anni; 30% tra 60 e 69 anni e 33% per pazienti oltre i 70 anni; con un tasso di prevalenza generale del 21% nei pazienti con acromegalia vs il tasso del 9% della popolazione generale (rischio relativo 2.36, 95% Intervallo di confidenza 1.8-3.1, $p < 0.0001$). Anche Ezzat e Melmed, già in un lavoro del 1991 (19) affermavano la forte associazione tra acromegalia e neoplasia colica, e la

necessità di uno screening e un follow-up di tutti i pazienti acromegalici per malattia neoplastica intestinale, da attuare tramite l'esecuzione di pancoloscopie ad intervalli di 3-5 anni dopo i 50 anni. Questi autori avevano riportato una prevalenza di lesioni adenomatose nel 35% dei pazienti in esame, contro un valore del 19% nella popolazione di controllo rappresentata da familiari di pazienti con carcinoma del colon-retto.

Un fattore discriminante nel determinare l'aumento di incidenza dei tumori intestinali, appare dunque essere l'età. Nello studio di Bart la percentuale dei pazienti che presenta positività alla colonscopia per la presenza di adenomi aumenta ad ogni decade, cosicché in pazienti di età superiore a 60 anni, questi sono presenti nel 40% dei casi. (51).

Tuttavia non è ancora completamente chiaro il rapporto tra l'aumentata frequenza di neoplasie del colon e l'attività della malattia; né quali possano essere i fattori in grado di predire lo sviluppo di un nuovo polipo adenomatoso, anche se i dati attualmente a disposizione sembrano evidenziare una correlazione positiva con la presenza documentata di un polipo alla prima colonscopia (28) e con l'attività di malattia (56).

Il meccanismo alla base dello sviluppo di neoplasie del colon in pazienti acromegalici, è controverso, ma è verosimile che vi siano coinvolti diversi fattori. Il GH stimola la crescita cellulare sia incrementando la produzione epatica e locale di IGF-1, sia agendo direttamente inducendo differenziazione e proliferazione cellulare a livello della mucosa del colon.

L'importanza del GH come fattore legato alla tumorigenesi, è nota da più di un decennio. In uno studio del 1991 (19) si analizza come gli effetti del GH siano mediati dall'induzione di fattori tumorigenici che possono accelerare la crescita di neoplasie spontanee; inoltre si dimostra che il GH stimola *in vitro* sia la proliferazione che la trasformazione di linfociti normali e leucemici, e che sulle cellule di mammifero ha effetti mitogeni diretti.

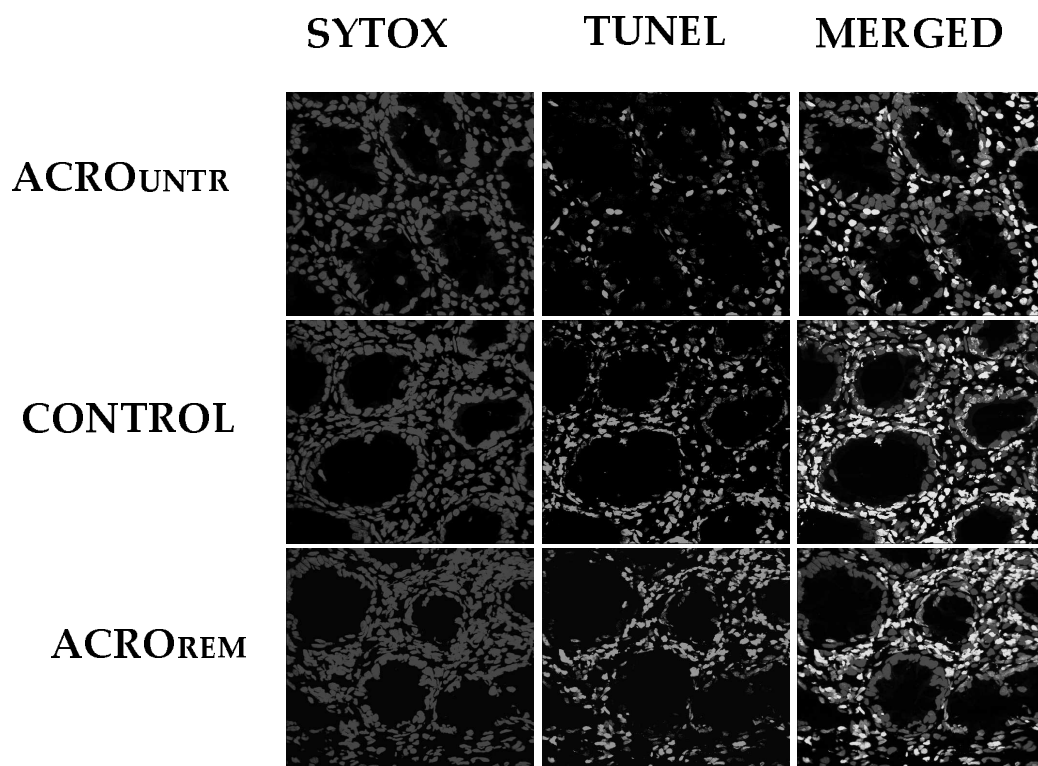
Si ritiene oggi che anche l'IGF-1 sia coinvolto direttamente nel processo di tumorigenesi, e che l'aumento della sua concentrazione sierica osservato negli acromegalici sia correlato alla proliferazione di cellule epiteliali della mucosa colica (46), e di conseguenza, all'aumentata prevalenza di polipi (46, 48) ed adenomi (47) del colon. Recentemente è stato inoltre suggerito da un vasto studio multicentrico retrospettivo che elevati livelli di IGF-1 possano essere un fattore di rischio indipendente per la recidiva di polipi del colon (57). Il ruolo dell'IGF-1 si esplicherebbe con un'azione permissiva sui processi di promozione e progressione del tumore; al pari di altri fattori di crescita non ha il potere di immortalizzare le cellule, ma può indurre proliferazione e differenziazione cellulare. Inoltre è dimostrato che l'IGF-1 e i suoi recettori sono aumentati in diversi tumori, tra cui il tumore primitivo del polmone, del pancreas e il carcinoma del colon; l'azione dell'IGF-1 sembra quella di stimolare la crescita tumorale.

Anche Jenkins *et al.* (28) mettono in evidenza il ruolo dell'IGF-1 nella tumorigenesi del tumore del colon; nei loro studi si evidenzia come un aumento della prevalenza del tumore sia riscontrabile anche nei soggetti normali, non acromegalici, quando si ritrovino aumentati livelli di IGF-1 (58); per la precisione soggetti con valori ai limiti alti della norma presentano un rischio di sviluppare un carcinoma del colon retto, aumentato di 2.5 volte rispetto alla popolazione generale. La relazione tra IGF-1 e rischio di tumore del colon viene comunque mantenuta anche nel paziente acromegalico; in questo infatti si può notare come la presenza di recidiva di adenoma sia più alta nei pazienti con elevati valori di IGF-1: il rischio relativo di sviluppare un nuovo adenoma è 10.3 se il livello sierico di IGF-1 supera il limite massimo del range di normalità per fasce d'età. Negli studi di Jenkins si dimostra come le concentrazioni sieriche di IGF-1 siano direttamente proporzionali all'aumento della proliferazione delle cellule della mucosa del colon; quindi l'IGF-1 avrebbe un ruolo precoce nella sequenza epitelio normale-adenoma-carcinoma.

Nel 2005 uno studio di Bogazzi *et al.* è stato realizzato con lo scopo di valutare il grado di apoptosi nella mucosa colica dei pazienti acromegalici; questa risulta ridotta (Fig.1) e correlata in modo inversamente proporzionale con i livelli di IGF-1; l'anello di congiunzione potrebbe essere rappresentato da PPAR γ , un gene oncosoppressore, la cui espressione potrebbe essere correlata con la tumorigenesi colica:

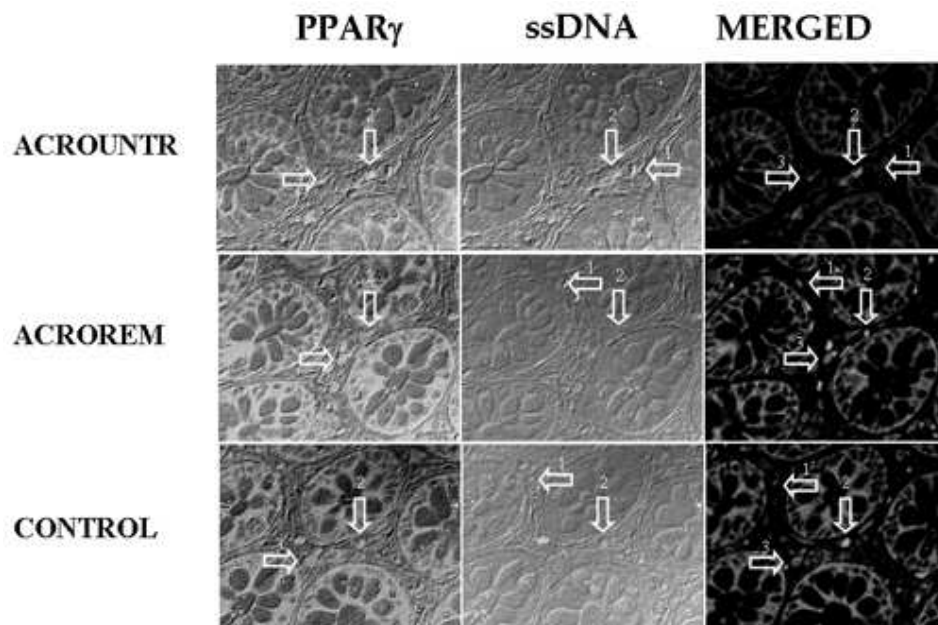
l'espressione è infatti ridotta nelle cellule della mucosa del colon dei pazienti con acromegalia non controllata, rispetto ai controlli o ai pazienti guariti (2845 ± 947 trascritti vs 35200 ± 2450 e 29547 ± 3650 rispettivamente; $p < 0.005$) (Fig.2).

Fig.1: Riduzione dell'apoptosi delle cellule della mucosa colica nei pazienti acromegalici.



Bogazzi et al. 2005 Clinical Endocrinology

Fig. 2: Riduzione dell'espressione di PPAR γ nei pazienti acromegalici



ACROUNTR= = acromegalici non trattati; CONTROL= controllori; ACROREM= pazienti guariti.

Bogazzi et al. 2005 Clinical Endocrinology

Anche in questo studio viene sottolineata l'importanza della storia personale positiva per la presenza di polipi adenomatosi, come fattore di rischio per lo sviluppo di recidive; questo potrebbe significare che l'eccesso di GH e IGF-1 potrebbe agire da fattore trigger nello sviluppo di nuovi adenomi del colon, o più verosimilmente, accelerare la progressione di polipi pre-esistenti (59, 60, 61).

Di importanza fondamentale nel determinare la predisposizione individuale alla formazione di tumori del colon, sembra essere il substrato genetico dei pazienti, in quanto è verosimile che nel processo di tumorigenesi colica entrino in gioco fattori genetici non ancora identificati, predisponenti lo

sviluppo di adenomi. Questo spiegherebbe perché gli adenomi non si sviluppano nella totalità dei pazienti acromegalici ma solo in un sottogruppo di essi. Come la suscettibilità genetica possa giocare una parte importante in questo processo, è intuibile anche dai risultati degli studi sulle mutazioni del gene dell'adenomatosi familiare (APC) e dei mismatch repair genes nello sviluppo di carcinomi del colon a trasmissione familiare (62); la perdita di APC predispone infatti ad un aumento del rischio di tumori del colon. APC è parte di un complesso, la cui funzione prevede la regolazione della degradazione della beta-catenina (63), una proteina che gioca un ruolo cruciale nell'interazione tra diversi oncogeni implicati nella progressione dei tumori maligni del colon (64). Non è noto però in che modo questi meccanismi siano coinvolti nella tumorigenesi del colon dei pazienti con acromegalia.

Quindi, in conclusione, la prevalenza di tumori del colon dovrebbe essere aumentata solo in una categoria di pazienti acromegalici, e più precisamente, quella con predisposizione genica e con: età avanzata, malattia non controllata (livelli aumentati di IGF-1 e GH) e storia positiva per precedenti adenomi del colon.

SCOPO DELLA TESI

Scopo della presente tesi è quello di identificare i pazienti acromegalici ad aumentato rischio per lo sviluppo di adenomi del colon e chiarire il ruolo dell'attività di malattia in questo processo. Tutto questo nell'ottica di poter modificare la storia naturale della malattia adenomatosa, che, come è noto, rappresenta una lesione precancerosa con elevata tendenza alla trasformazione maligna, incidendo, in ultima analisi, sulla mortalità per patologia neoplastica nei pazienti con acromegalia.

Per questi motivi è stato intrapreso uno studio prospettico della durata di 5 anni, di cui sono di seguito riportate le caratteristiche e i risultati principali.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Il gruppo di studio includeva inizialmente 82 pazienti con acromegalia attiva che si erano rivolti al nostro istituto durante il periodo Gennaio 1994-Luglio 2000 (34 uomini; 48 donne; età media 56 ± 11.6 anni). All'inizio dello studio, con la prima colonscopia, furono individuati 3 pazienti affetti da adenocarcinoma del colon (T1N0M0); questi furono sottoposti a colectomia e furono esclusi dallo studio. Nella fattispecie si trattava di 2 donne ed un uomo (range d'età, 72-77 anni); tutti avevano un macroadenoma ipofisario GH secernente, e la media stimata di durata di malattia era di 5-16 anni. Un paziente fu sottoposto a resezione parziale del tumore ipofisario; uno rifiutò l'opzione neurochirurgia; il terzo aveva controindicazioni alla chirurgia (severa cardiomiopatia); tutti e tre i pazienti furono trattati con analoghi della somatostatina (SMSa), ottenendo un controllo completo dell'attività di malattia soltanto in un paziente, e controllo parziale negli altri 2.

Il gruppo dei rimanenti 79 pazienti era composto da 33 uomini e 46 donne di età media pari a 55 ± 11.1 anni. Tre pazienti avevano una storia familiare positiva per neoplasie del colon retto. La diagnosi di acromegalia è stata posta sulla base di dati clinici e laboratoristici, inclusi: a) aumento della concentrazione sierica di GH (>2.5 $\mu\text{g/L}$, media di 5 campioni; b) livelli

sierici di IGF-1 al di sopra del range di normalità per fasce d'età; c) mancanza di soppressione di GH sierico al di sotto di $1\mu\text{L}$ dopo test di tolleranza al glucosio, con carico orale di 75g di glucosio (OGTT) (vedi tabella 2). La RMN documentava che la malattia acromegalica era dovuta in 53 pazienti (67.1%) ad un macroadenoma ipofisario GH secernente, e nei restanti 26 (32.9%), ad un microadenoma ipofisario GH secernente. L'impostazione del trattamento dell'acromegalia si è basata sui rilievi clinici e è stato indipendente dai reperti endoscopici. L'acromegalia è stata definita in remissione dopo che la chirurgia ipofisaria aveva provocato una riduzione dei valori sierici di IGF-1 entro il range considerato normale per la fascia d'età d'appartenenza del singolo paziente, e la concentrazione sierica di GH soppressa al di sotto di $1\mu\text{g/L}$ dopo OGTT. La malattia acromegalica in trattamento con SMSa è stata definita come controllata per livelli sierici di IGF-1 entro il range di normalità aggiustato per età, e per concentrazioni sieriche di GH al di sotto di $1\mu\text{g/L}$. Il controllo metabolico della malattia è stato valutato annualmente sulla base dei livelli dell'IGF-1 rilevati ogni 4 mesi. La dose di SMSa veniva aggiustata ogni 4 mesi, ma solo se richiesto dal quadro bio-umorale del singolo paziente. In più, il controllo metabolico della malattia è stato valutato alla fine del periodo di follow-up per quei pazienti che non avevano sviluppato nuovi adenomi e confrontato con il controllo metabolico ottenuto nei pazienti in cui state identificate nuove lesioni. La durata stimata dell'acromegalia (espressa in

anni) è stata considerata come quell'intervallo di tempo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di acromegalia. Tutti i pazienti hanno completato il periodo di follow-up della durata di 5 anni. La colonscopia è stata effettuata una volta all'anno in tutti i pazienti acromegalici, al fine di valutare la percentuale di recidiva degli adenomi del colon.

Il gruppo di controllo era composto da 280 soggetti non acromegalici (166 uomini, 114 donne, età media 50.9 ± 10.8 anni). Questi erano soggetti sani che avevano eseguito la colonscopia nell'ambito della valutazione per la donazione d'organo; nessuno di questi aveva sintomi di alterata funzione intestinale. I livelli sierici di GH e IGF-1 erano normali in tutti i soggetti del gruppo dei controlli (Tabella 2). Tredici soggetti del gruppo dei controlli aveva una storia familiare positiva per tumori del colon.

Pancolonscopia

Le colonscopie sono state eseguite tutte dallo stesso operatore (A.C.), e per tutte è stato usato un apparecchio Olympus CFQ14SL. La preparazione per la procedura endoscopica è stata eseguita in modo standardizzato e molto accurato, fornendo a ciascun paziente una soluzione a base di glicole polietilenico. La valvola ileo-ciecale è stata raggiunta in tutti i pazienti. I polipi individuati durante l'esame endoscopico sono stati rimossi, fissati in formalina e inclusi in paraffina; successivamente sono stati analizzati al

microscopio ottico convenzionale. Durante gli esami endoscopici non si è verificata nessuna complicanza.

Metodi di dosaggio ormonale

Le concentrazioni sieriche di GH e IGF-1 (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA USA), sono state determinate tramite un kit comunemente reperibili in commercio. I valori normali per il laboratorio di riferimento sono i seguenti: GH 0-5 μ g/L; IGF-1 (valori differenziati per fasce d'età) 182-780ng/ml, 16-24 anni; 90-492ng/ml, 25-50 anni; 71-290 μ g/L, >50 anni.

Il risultato dei valori di IGF-1 in ogni paziente è stato rappresentato come

$$\text{IGF-1 index: } \frac{\text{Concentrazione sierica di IGF-1 misurato}}{\text{Limiti superiori di IGF-1 per fascia di età}}$$

L'uso dell'IGF-1 index è utile per minimizzare la variabilità dei valori di IGF-1 nelle diverse fasce d'età, e per poter porre a confronto tutti i soggetti in studio.

Valutazione Statistica

I valori qualitativi sono stati riportati come valori percentuali; i valori quantitativi sono stati espressi come la media \pm DS. La comparazione dei parametri di a) pazienti con acromegalia e gruppo di controllo; b) pazienti con singola, multipla o nessuna recidiva di adenoma; c) pazienti con o

senza adenoma al primo controllo all'inizio dello studio; sono stati effettuati tramite un'analisi di varianza o il test di Kruskal-Wallis per le variabili quantitative e con il test del Chi-quadro o il "two-tailed Fisher's exact test" per le variabili qualitative. Una regressione logistica multipla è stata utilizzata per calcolare la frequenza degli adenomi del colon nei pazienti con acromegalia e nei soggetti del gruppo dei controlli. Ogni test è stato considerato significativo per $p < 0.05$.

RISULTATI

Nella Tabella 2 sono rappresentati i parametri clinici e biochimici dei pazienti appartenenti al gruppo di studio, relativi al momento dell'arruolamento nello studio. I pazienti acromegalici erano leggermente più vecchi (età media 55.0 ± 11.1 anni) rispetto ai controlli (età media 50.9 ± 10.8 anni); si riscontrava inoltre una prevalenza di donne (58.2% vs 40.7%). Comunque i pazienti con acromegalia e i controlli non differivano significativamente quando ridistribuiti per fasce d'età (Tabella 2).

Tabella 2. Parametri clinici e biochimici dei pazienti acromegalici e dei soggetti del gruppo di controllo

		Acromegalici N=79	Controlli N=280	P
Sesso	M	33 (41.8%)	166 (59.3%)	0.007
	F	46 (58.2%)	114 (40.7%)	
Età media (anni)		55.0±11.1	50.9±10.8	0.003
Età (anni)	<40	9 (11.4%)	58 (20.7%)	0.16
	40-49	15 (19.0%)	62 (22.1%)	
	50-59	28 (35.4%)	89 (31.8%)	
	≥60	27 (34.2%)	71 (25.4%)	
Adenoma	No	53 (67.1%)	220 (78.6%)	0.035
	Si	26 (32.9)	60 (21.4%)	
Adenoma ipofisario GH-secernente	Micro	26 (32.9%)	NA	
	Macro	53 (67.1%)	NA	
Valori plasmatici di GH (ng/ml)		18.6±18.4	0.7±0.6	<0.0001
Valori plasmatici di IGF-1 (ng/ml)		836.9±299.9	113±37	<0.0001
Durata stimata di malattia (anni)		15.7±8.2	NA	

Valori espressi come media±DS o in percentuale; NA= non applicabile; Valori normali per il laboratorio di riferimento: GH 0-5 ng/ml; IGF-1: 182-780 ng/ml 16-24 anni, 90-492 25-50 anni, 71-290 >50 anni.

Sono stati rilevati adenomi del colon in 26 dei 79 pazienti con acromegalia (32.9%), mentre per quel che riguardava il gruppo dei controlli, gli adenomi interessavano 60 dei 280 soggetti (21.4%) ($p < 0.035$). Sette pazienti acromegalici (8.9%) presentavano polipi del colon, singoli o multipli; i restanti 46 pazienti (58.2%) non presentavano alcuna lesione colica. Dato che i polipi iperplastici non vengono considerati lesioni precancerose, i pazienti che le presentavano non sono stati ulteriormente esaminati. Dei 26 pazienti acromegalici con adenomi del colon, 13 avevano un adenoma singolo, e 13 avevano invece adenomi multipli (Tabella 2). Valutando le lesioni più avanzate, si è potuto notare che queste erano caratterizzate da una displasia moderata nel 90% dei casi, e da una displasia moderata/grave nel restante 10%. La maggior parte di questi adenomi (86%) era di dimensioni inferiori al centimetro. Come mostrato nella Tabella 3, la prevalenza degli adenomi del colon era maggiore nei pazienti acromegalici rispetto a quanto osservato nei controlli, e questo si dimostrava ancora vero, anche dopo aggiustamento dei risultati per sesso ed età (odds ratio 1.82, 95% Intervallo di confidenza 1.02-3.25, $p = 0.0044$).

Tabella 3. Regressione logistica multipla: rischio di recidiva di adenomi del colon nell'acromegalia

	Coefficienti	ES	OR	95% I.C.	P
Acromegalia	0.597	0.296	1.82	1.02-3.25	0.044
Età	0.039	0.012	1.04	1.01-1.06	0.002
Maschi	0.692	0.272	2	1.17-3.41	0.011

OR=Odds Ratio; ES=Errore Standard; 95% I.C.=Intervallo di confidenza al 95%.

Durante il periodo di follow-up della durata di 5 anni, nessuno dei 46 pazienti acromegalici che alla colonscopia iniziale non presentava lesioni adenomatose ha sviluppato nuovi adenomi (Tabella 4), e solamente 1 dei 46 pazienti con colonscopia iniziale negativa ha sviluppato un polipo iperplastico delle dimensioni di 2 mm, evidenziato nel corso della seconda colonscopia.

Tabella 4. Sviluppo di nuovi adenomi in 72 pazienti acromegalici

		Nuovi Adenomi			
		Nessuno	Uno	Multipli	P
Sesso	M	23 (76.7%)	2 (6.7%)	5(16.6%)	0.544
	F	33 (78.6%)	5(11.9%)	4(9.5%)	
Età media (anni)		54.2±11.3	62.7±12.9	55.0±7.3	0.171
Età (anni)	<40	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.524
	40-49	11 (78%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)	
	50-59	18 (72.0%)	2 (8.0%)	5 (20.0%)	
	≥60	19 (76.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	
adenomi all' Inizio dello studio	No	46 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.000
	Si	10 (38%)	7 (26.9%)	9 (34.6%)	
N° di adenomi all'inizio dello studio	Singolo	6 (46.1%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	0.786
	Multipli	4 (30.8%)	4 (30.8%)	5 (38.4%)	
Adenoma GH secernente	Micro	21 (87.5%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0.285
	Macro	35 (72.9%)	5 (10.4%)	8 (16.7%)	
GH plasmatici ng/ml		16.3±17.1	13.7±10.6	29.3±21.7	0.100
IGF-1 plasmatico Ng/ml		801±270.0	763.4±398.2	1013.7±250.8	0.100
Durata stimata di malattia (anni)		16.0±8.4	15.1±10.9	16.3±6.6	
controllo di malattia	NC	19 (76.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	0.020
	C	37 (78.7)	7 (14.9)	3 (6.4)	

Valori espressi come media±DS o in percentuale; NA= non applicabile; Valori normali per il laboratorio di riferimento: GH 0-5 ng/ml; IGF-1: 182-780 ng/ml 16-24 anni, 90-492 25-50 anni, 71-290 >50 anni.

Dei 26 pazienti acromegalici con adenomi del colon alla prima colonscopia, 16 (61.5%) hanno poi sviluppato successivamente nuovi adenomi, identificati al livello della stessa porzione del primo oppure in un'altra sede (Tabella 5).

Tabella 5. Localizzazione degli adenomi individuati alla prima colonscopia e delle recidive

Localizzazione dell'adenoma	Alla prima colonscopia	Recidive
Cieco	5%	0%
Colon ascendente	5%	20%
Colon trasverso	7%	16%
Colon discendente	44%	32%
Retto	39%	32%

Le percentuali sono riferite al numero totale degli adenomi ritrovati a ogni colonscopia; per pazienti con adenomi multipli, è stata considerata ogni recidiva.

Tra i 16 pazienti che hanno sviluppato nuovi adenomi, in 7 pazienti è stata messa in evidenza una singola recidiva, dimostrata alla prima (in 6 casi), o alla seconda (in 1 caso) colonscopia di controllo. In seguito non si sono verificate ulteriori recidive. I rimanenti 9 pazienti hanno sviluppato, durante il periodo di studio, recidive multiple: 3 pazienti hanno avuto recidive a ogni colonscopia di controllo; 2 durante quattro controlli; 3 alla prima, alla terza e alla quinta colonscopia; 1 alla prima, alla terza e alla quarta colonscopia; 1 paziente alla prima e alla terza colonscopia.

I pazienti acromegalici con (n=26) o senza (n=46) adenomi del colon all'epoca dell'inizio dello studio, non differivano in modo significativo per

sesto, età, durata stimata di malattia, valori sierici di GH e IGF-1, prevalenza di micro o macroadenomi e controllo di malattia durante il periodo di follow-up (Tabella 6).

Tabella 6. Parametri clinici e biochimici dei pazienti con e senza adenomi del colon alla prima colonscopia

		Adenomi all'inizio dello studio		
		No	Si	P
Sesso	M	17 (37.0%)	13 (50.0%)	0.325
	F	29 (63.0%)	13 (50.0%)	
Età media (anni)		53.5±11.1	58.2±10.9	0.090
Età (anni)	<40	7 (15.2%)	1 (3.8%)	0.374
	40-49	10 (21.7%)	4 (15.4%)	
	50-59	14 (30.5%)	11 (42.3%)	
	≥60	15 (32.6%)	10 (38.5%)	
Adenoma GH Secerente	Micro	16 (34.8%)	8 (30.8%)	0.799
	Macro	30 (65.2%)	18 (69.2%)	
GH plasmatico		15.9±15.3	20.7±20.9	0.274
IGF-1 plasmatico		782.9±240.9	896±347.3	0.107
Durata stimata di malattia (anni)		15.8 ±8.5	16.3±8.2	0.830
Controllo di malattia	NC	30 (65.2%)	17 (65.4%)	0.999
	C	16 (34.8%)	9 (34.6%)	

Valori espressi come media±DS o in percentuale; NA= non applicabile; Valori normali per il laboratorio di riferimento: GH 0-5 ng/ml; IGF-1: 182-780 ng/ml 16-24 anni, 90-492 25-50 anni, 71-290 >50 anni.

NC: malattia non controllata

C: malattia controllata

L'attività di malattia è stata controllata nel 35% dei pazienti con o senza adenoma alla prima colonscopia. In aggiunta i due gruppi di pazienti, con o senza adenomi, non differivano per quel che riguarda la prevalenza dei comuni fattori di rischio per lo sviluppo di tumori del colon [dieta,

sindromi ereditarie, malattia infiammatoria intestinale, batteriemie da *streptococcus bovis*, ureterosigmoidoscopia e fumo di tabacco].

Tra i 26 pazienti con adenomi identificati all'inizio dello studio, quelli che hanno sviluppato nuovi adenomi non differivano significativamente da quelli che non hanno avuto recidive, per: sesso, età, valori iniziali di GH e IGF-1, durata stimata di malattia, prevalenza di micro o macro adenomi. È stato anche visto come la presenza di singoli o multipli adenomi al primo controllo, non incidesse sulla frequenza di recidiva degli adenomi.

Una recidiva singola si è verificata nel 14.9% dei pazienti con acromegalia in buon controllo metabolico. Per converso, invece, le recidive multiple si sono verificate nel 24% dei pazienti con acromegalia non controllata, e solamente nel 6.4% di quei pazienti con malattia controllata (Tabella 4, $p=0.020$).

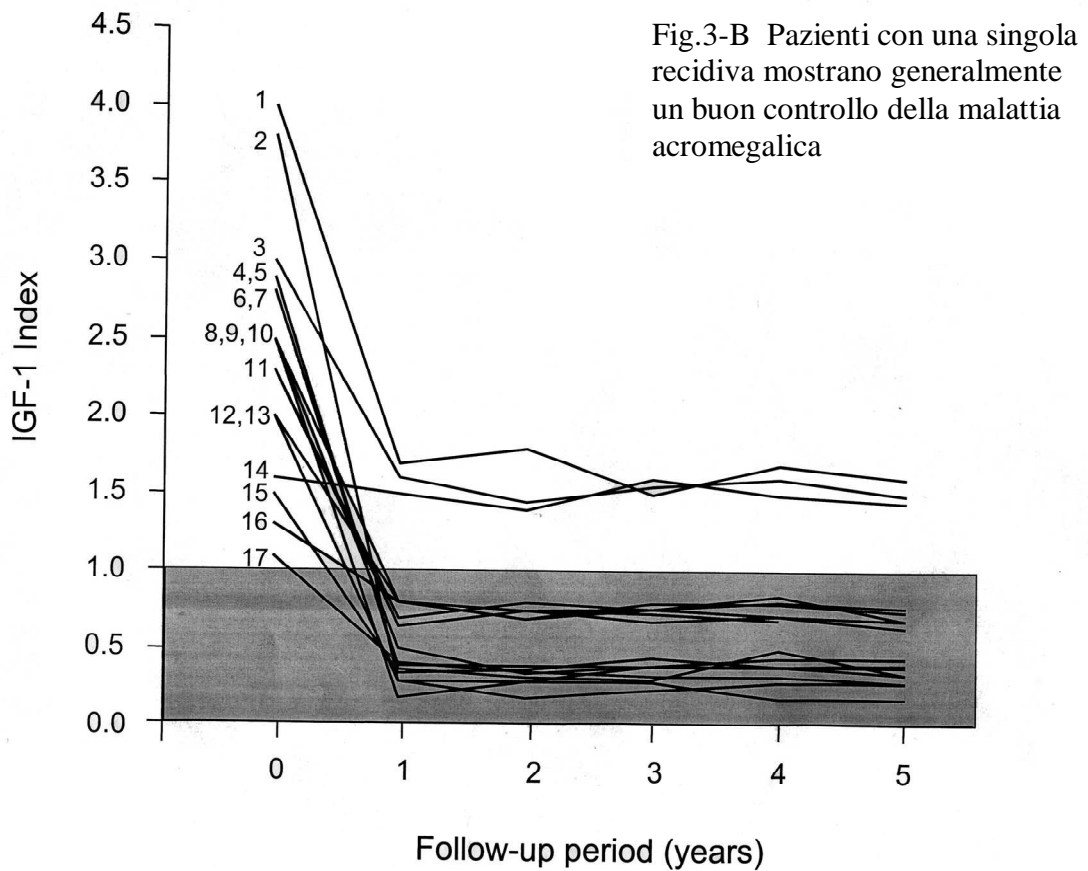
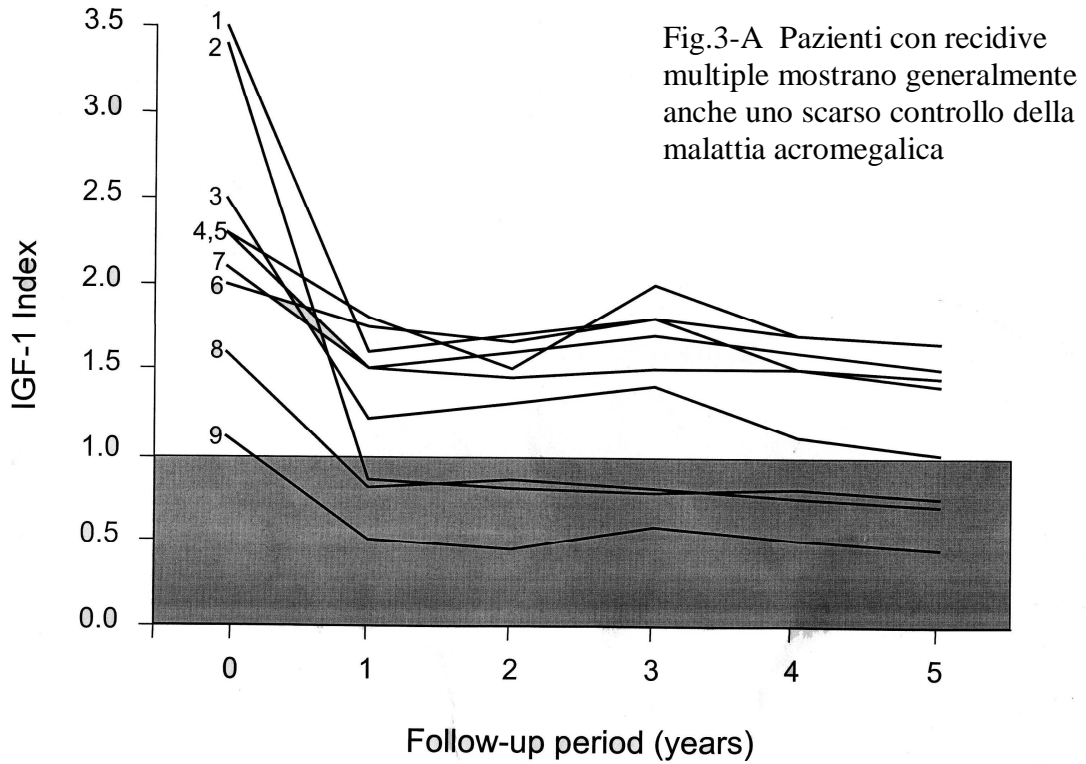
Stratificando il rischio dei pazienti sulla base della presenza o assenza di adenomi del colon al momento dell'inizio dello studio (tabella 7), possiamo affermare che la malattia acromegalica controllata non ha effetto sullo sviluppo di adenomi in quei pazienti che non presentavano lesioni adenomatose al momento della prima colonscopia. Invece tra i pazienti che avevano uno o più adenomi alla prima colonscopia e che non avevano mantenuto la malattia acromegalia sotto controllo metabolico, il 67% ha avuto recidive multiple ($p=0.016$).

Tabella 7. Relazioni tra controllo della malattia acromegalia e formazione di nuovi adenomi.

Adenomi all'inizio dello studio	Controllo di malattia	No	Recidiva singola	Recidive multiple	P
Si	NC	3 (33.3%)	0 (0.0%)	6 (66.7%)	0.016
	C	7 (41.2%)	7 (41.2%)	3 (17.6%)	
No	NC	16 (100%)			
	C	30 (100%)			

NC: malattia non controllata C: malattia controllata

Tutti i pazienti con malattia acromegalica controllata hanno mostrato una normalizzazione dei valori sierici di IGF-1 al primo controllo del periodo di follow-up (per esempio durante il primo anno); in questo gruppo non si sono verificate successive significative variazioni dei valori dei parametri biumorali presi in considerazione (IGF-1). I rimanenti 9 pazienti con malattia non controllata, hanno mostrato costantemente concentrazioni sieriche elevate di IGF-1 fino alla fine del periodo di follow-up nonostante l'incremento dei dosaggi di SMSa (Fig. 3-A, 3-B).



L'area ombreggiata indica i valori di IGF-1 entro il range di normalità, stabilito per fasce d'età. I numeri si riferiscono ai singoli pazienti

DISCUSSIONE

Nei diversi studi che hanno avuto come obiettivo la valutazione dell'associazione acromegalia-tumori del colon, i pazienti acromegalici sono stati di volta in volta definiti ad elevato o a basso rischio per lo sviluppo di tumori del colon; la prevalenza delle lesioni adenomatose si colloca infatti all'interno di un ampio range (dal 9% al 38%), e il valore cambia notevolmente a seconda della serie che viene considerata (46, 48, 49, 50, 57). Gli studi si sono focalizzati sull'importanza di GH e IGF-1, come parametri predittivi dell'aumento del tasso di mortalità riscontrabile nei pazienti acromegalici; secondo alcuni questo sarebbe da attribuire a livelli elevati di GH e IGF-1 (51), oppure, secondo altri, il ruolo determinante sarebbe svolto dal GH, mentre l'IGF-1 non giocherebbe in quest'ambito un ruolo decisivo (29). La prima causa di morte nel paziente acromegalico è lo sviluppo di malattia cardiovascolare (16), ma comunque in un ampio studio retrospettivo (18), anche il tasso di mortalità dovuto a tumori del colon è stato trovato aumentato in quei pazienti che presentavano persistente aumento dei livelli di GH. A proposito della variabilità del valore della prevalenza dei tumori del colon nei diversi studi, si può ipotizzare che questa rifletta un bias, dovuto a una differenza inter-studio nella selezione dei pazienti, per quel che riguarda età, sesso, visualizzazione dell'intero colon, e non meno importante, serie basate su

reperti autoptici vs reperti colonscopici. Inoltre è stato dimostrato da uno studio multicentrico italiano, come i pazienti acromegalici con una precedente storia di adenomi del colon e elevati livelli sierici di IGF-1, siano soggetti ad un più elevato rischio di sviluppare nuove neoplasie del colon (57). A queste considerazioni possiamo anche aggiungere che evidenze laboratoristiche dimostrano che l'IGF-1 ha un'azione proliferativa e anti-apoptotica in molte linee cellulari (57, 61, 65, 66); recentemente studi hanno messo in evidenza il coinvolgimento del sistema GH-IGF-1 nella proliferazione delle cellule della mucosa colica, mostrando come il GH e l'IGF-1 abbiano il potere di ridurre l'apoptosi in linee cellulari di mucosa colica di pazienti acromegalici (59, 60) (Fig.1 e 2).

Nonostante ci siano evidenze degli effetti anti-apoptotici e proliferativi di GH e IGF-1 sia *in vitro* che *in vivo*, il ruolo di questi fattori di crescita nella patogenesi dei tumori del colon nell'uomo, è ancora materia di discussione e i diversi autori hanno ancora diverse opinioni a proposito della rilevanza clinica dei polipi del colon nei pazienti con acromegalia (28, 42, 46, 47, 50, 52, 57, 64). Come conseguenza, non c'è accordo sul modo in cui dovrebbero essere seguiti i pazienti acromegalici per quel che riguarda il rischio aumentato per lo sviluppo di lesioni coliche, e dunque non esistono ancora linee guida che stabiliscano in modo univoco la frequenza alla quale dovrebbero essere ripetute le colonscopie (25, 51, 52, 57, 64).

Nella nostra serie la prevalenza degli adenomi del colon in pazienti con malattia acromegalica attiva e non trattata, era significativamente più elevata rispetto alla prevalenza nel gruppo di controllo. I soggetti appartenenti al gruppo di controllo erano leggermente più giovani rispetto ai pazienti acromegalici, comunque la prevalenza degli adenomi del colon, quando aggiustata per sesso ed età, continuava a mantenersi più elevata nei pazienti acromegalici rispetto ai controlli.

Grazie ai risultati di questo studio possiamo affermare che è possibile identificare tra gli acromegalici due popolazioni differenti: la prima è quella di quei pazienti che svilupperà adenomi; mentre la seconda è quella di coloro che non li svilupperà. Con una singola colonscopia effettuata all'epoca della diagnosi è possibile identificare i pazienti appartenenti all'una o all'altra categoria; in quest'ottica, questa procedura diagnostica rappresenta dunque uno strumento fondamentale per la decisione del tipo di follow-up da instaurare nel singolo paziente; infatti, il rischio di sviluppare nuovi adenomi è trascurabile in quei pazienti che non presentano adenomi alla prima valutazione, mentre il rischio è molto maggiore in pazienti con lesioni adenomatose singole o multiple alla prima colonscopia. Sebbene la durata del follow-up sia stata sufficientemente lunga, 5 anni, non possiamo escludere completamente che si siano potuti sviluppare nuovi adenomi dopo questo periodo, evenienza che comunque, alla luce dei dati di cui disponiamo, appare improbabile.

Con questo studio si è evidenziata anche l'indipendenza del rischio di sviluppare adenomi del colon dalla durata stimata di malattia acromegalia, infatti quest'ultima non differiva significativamente tra i pazienti con e senza adenomi alla prima colonscopia; è verosimile che dunque nel processo di tumorigenesi colica, entrino in gioco fattori genetici non ancora identificati predisponenti lo sviluppo di adenomi; fattori presenti in modo diverso nei vari pazienti acromegalici. E' anche importante sottolineare come pazienti con e senza adenomi alla prima colonscopia, non differissero sostanzialmente per i comuni fattori di rischio per i tumori del colon. A questo proposito, l'eccesso di GH e IGF-1 nei pazienti con malattia non controllata, potrebbe agire, in individui suscettibili, da agente promotore, favorente o accelerante lo sviluppo di adenomi del colon. Gli analoghi della somatostatina prolungano il tempo di transito del colon e aumentano il contenuto intestinale di acidi biliari, questo potrebbe mettere in risalto l'attività di vie enzimatiche convertenti l'acido colico in acido desossicolico (67); poiché quest'ultimo è stato imputato essere implicato nei processi di tumorigenesi colica, un suo aumento potrebbe spiegare, a detta di alcuni autori, l'aumento dell'incidenza di adenomi nei pazienti con acromegalia, sebbene in terapia. Comunque nella nostra casistica, la proporzione dei pazienti sottoposti a trattamento con SMSa, era analoga nei due sottogruppi, con e senza nuovi adenomi. Sembra così improbabile che gli analoghi della somatostatina possano giocare un ruolo rilevante nella

tumorigenesi del colon in pazienti acromegalici in trattamento medico con SMSa, all'opposto di quanto si è invece dimostrato capace l'eccesso di GH e IGF-1.

Il nostro studio prospettico a lungo termine suggerisce che le recidive si verificano solamente nei pazienti acromegalici che mostravano adenomi del colon alla prima colonscopia. Considerando questo sottogruppo di pazienti, si può constatare come il controllo di malattia giochi un ruolo cruciale nel determinismo delle recidive stesse. Infatti è dimostrato come i pazienti con malattia scarsamente controllata sviluppino recidive multiple con frequenza maggiore rispetto ai pazienti con malattia controllata; questo almeno è quanto abbiamo potuto verificare con il periodo di 5 anni della durata del follow-up. Precedenti studi (28, 57), avevano già individuato quali importanti fattori associati allo sviluppo di adenomi, gli aumentati livelli sierici di IGF-1, che si sono dimostrati anche nella nostra serie più elevati nei pazienti con recidive di lesioni adenomatose, rispetto a quelli che non hanno sviluppato recidive. I dati a nostra disposizione indicano chiaramente che l'effetto dell'eccesso di GH e IGF-1, determinante per la formazione e recidiva dei polipi adenomatosi, non si verifica in tutti i pazienti, ma solo in un sottogruppo di questi, verosimilmente quelli predisposti su una base genetica.

E' da notare come i 7 pazienti che hanno sviluppato una singola recidiva, avessero tutti ai controlli bioumorali, evidenza di malattia metabolicamente

ben controllata, e che il nuovo adenoma sia stato individuato durante la prima colonscopia di controllo; questo potrebbe significare che, in questo sottogruppo di pazienti, quelle considerate recidive, fossero in realtà adenomi già presenti all'inizio dello studio, passati inosservati alla prima colonscopia per le loro ridotte dimensioni.

CONCLUSIONI

In conclusione, grazie alle evidenze raccolte dal nostro studio, si può affermare che:

a) La colonscopia dovrebbe essere effettuata in ogni paziente già al momento della diagnosi di acromegalia, in modo tale da individuare quei pazienti che presentano un lieve ma documentato aumento del rischio di sviluppare tumori intestinali, e cioè quei pazienti positivi per presenza di adenoma al primo esame endoscopico.

b) Tutti i pazienti con adenomi colici documentati alla prima colonscopia, dovrebbero essere assiduamente seguiti al fine di mantenere un soddisfacente controllo metabolico di malattia e valori di GH e IGF-1 il più vicino possibile ai valori fisiologici; considerando che la progressione adenoma-carcinoma del colon richiede generalmente dai 3 ai 5 anni, sembra che, in questo sottogruppo, il suggerimento di una colonscopia ogni 3 anni possa essere considerato ragionevole; e questo è vero in modo particolare quando l'attività di malattia dell'acromegalia non sia ben controllata.

c) Quei pazienti che non mostrano lesioni adenomatose alla prima colonscopia dovrebbero essere considerati come aventi lo stesso rischio della popolazione generale, per quel che riguarda la possibilità di sviluppare polipi adenomatosi del colon; è per questo motivo che questo

sottogruppo di pazienti non necessita di un follow-up particolarmente assiduo, questi soggetti dovrebbero infatti essere controllati con le stesse metodiche e cadenze consigliate per la popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

1. **Melmed S:** 1990 Acromegaly. N Engl J Med 322: 966-77.
2. **Wass JAH: 2003** Dynamic testing in the diagnosis and follow-up of patients with acromegaly. J Endocrinol Invest 26 (supplem to no. 7): 48-53.
3. **Thorner MO, Vance ML, Laws ER, Horvath E, Kalman Kovacs:** The anterior pituitary; in Williams Textbook of endocrinology. WB Saunders Company. 1998.
4. **Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R.** 1980 Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf) 12: 71-9.
5. **Molitch ME:** 1992 Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metabol Clin North Am 21: 587-614.
6. **Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN:** 1993 An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q J Med 86: 293-299.

7. **Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrinhtson P, Scott DJ, Ibbertson HK:** 1994 Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41: 95-105.
8. **Giustina A, Barkan A Casanueva FF, et al** 2000 Criteria for the cure of acromegaly: a consensus statement. *J of Clin Endocrin Metab* 85: 526-9.
9. **Doniach I:** Pituitary carcinoma. In: Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JAH ed. *Clinical Endocrine Oncology*. Oxford: Blackwell 1997, 225-7.
10. **Penny ES, Penman E, Price J, et al.** 1984 Circulating growth hormone releasing factor concentrations in normal subjects and in patients with acromegaly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 70: 965-72.
11. **Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Linfoot JA:** 1980 Hypotalamic neuronal hamartomas associated with pituitary growth hormone cell adenoma and acromegaly. *Acta Neuropatol (Berl)* 52: 231-4.
12. **Thorner MO, Perryman RL, Croni MJ, et al.:** 1982 Somatroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removing of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone releasing factor. *J Clin Invest* 70: 965-72.

13. **Barkan AI, Stred SE, Reno K, et al.:** 1989 Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocr Metab*69: 1225-33

14. **Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kiman B, Kjellberg RN, Underwood LE:** 1979 Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 301: 1138-42.

15. **Dunkan E, Wass JA:** 1999 Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 285-93.

16. **Gamble D, Holdaway IM, Rajasoorya C:** 2004 Factors influencing mortality in acromegaly. *JClinic Endocrinol Metabol* 89: 667-674.

17. **Wright AD, Hill DM, Lowry C, Fraser TR** 1970 Mortality in acromegaly. *QJ Med* 34: 1-16.

18. **Orme SM, Mc Nally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE** 1988 Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J clin Endocrinol Metab* 83: 2730-34.

19. **Ezzat S, Melmed S** 1991 Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *Journal of Endocrinology & Metabolism* 72: 245-49.
20. **Barzilay J, Heatley GJ & Cushing GW:** 1991 Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med* 151: 1629-1632.
21. **Higuchi Y, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda T, Yamura A, Sunami K, Oka Y, Uozumi A** 2000 Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocrin J* 47: S57-60.
22. **Cheung NW, Boyages SC** 1997 Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clinical Endocrinology* 47: 323-27.
23. **Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel DH.** 1982 Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 97: 27-30.. **Ituarte EM, Petrini J, Hershman JM:** 1984 Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med* 101: 627-628.
24. **Ituarte EM, Petrini J, Hershman JM:** 1984 Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med* 101: 627-628.

25. **Melmed S:** 2000 Acromegaly and cancer: not a problem. *J of Clinical Endocrinol and Metabol* 86 (7): 2929-2934.
26. **Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB:** 1998 Transsphenoidal microsurgery for growth hormone secreting adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3411-3418.
27. **Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A:** 1998 current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 83: 2646-2652.
28. **Jenkins PJ; Frajese V, Jones AM, Camacho-hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM** 2000 Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 85: 3218-21.
29. **Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS,** 2004 Growth Hormone and pituitary radiotherapy, but not serum Insulin-like growth factor I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 89: 1613-17.

30. **Faglia G:** 1997 Malattie del sistema endocrino e metabolico.
31. **Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambusek P, Marek J, Haas T:** 2000 Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Investig.* 23 (8): 515-9.
32. **Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M:** 1987 Sleep apnea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27 (6): 649-54.
33. **Sacca L, Cittadini A, Fazio S:** 1994 Growth hormone and the heart. *Endocrine Reviews* 15 (5): 555-73.
34. **Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bonè F, Sacca L:** 2000 Cardiovascular effects of short-term growth hormone Hipersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 179-82.
35. **Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocilo A, Bonaduce D, Salvatore M, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G:** 2000 Cardiovascular effects of depot long acting somatostatin Nlog sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 85(9): 3132-3140.

36. **Cheung NW, Boyages SC:** 1997 The thyroid gland in acromegaly. Clin Endocrinol 46: 545-549.
37. **Cannavò S, Squadrito S, Finocchiaro MD, Curtò L, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F:** 2000 Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patient: basal evaluation and follow-up. Horm Metab Res 32: 190-195.
38. **Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti , Colao AM, Lombardi G, Balzelli R, Capanni F, Liuzzi A:** Prevalence of thyroid disease in acromegaly: results of an Italian multicenter study. J Endocrinol Investig 2002 Mar.
39. **Colao A, Marzullo P, Ferone D; Spiezia S, Cerbone G, Marinò V, Di Sarno A, Merla B, Lombardi G:** 1998 Prostatic hyperplasia: An unknown feature of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 83 (3).
40. **Ross DA & Wilson CB:** 1988 Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. J Neurosurg 68: 854-867.
41. **Schmibeck & Sweet** Operative Neurosurgical Techniques 5° Ed. 2006.

42. **Laws Jr ER, Thpar K:** 1999 Pituitary surgery in in advances in pituitary tumor therapy 28:119-131.
43. **Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P:** 1997 Three-year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J Clin Endocrinol Metab 82: 18-22.
44. **Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, Van Der Lely AJ:** 2004 Growth hormone receptor antagonist. J Clin Endocr Metabol 89 (4): 1503-1511.
45. **Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, et al:** 1997 Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 82: 3187-3191.
46. **Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JAH, Besser M:** 1997 Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin endocrinol 47: 17-22.
47. **Jenkins PJ, Besser M** 2001 Acromegaly and cancer: a problem. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 86: 2935-41.

48. **Colao A, Balzano A, Ferrone D, Panza N, Grande G, Marzullo P, Bove A, Iodice G, Merola B, Lombardi G** 1997 Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin endocrinol* 47: 23-8.

49. **Terzolo M, Tappero G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G, Boccuzzi A, Cesario F, Rovero E, Paccotti P, Angeli A** 1994 High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Inter Med* 154: 1272-76

50. **Rehman AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma JAG, Ball SG, Shalet S** 2000 The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 85: 3417-24.

51. **Jenkins PJ, Fairclough PD** 2001 Colorectal neoplasia in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 55: 727-29.

52. **Atkin WS** 2001 Risk of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3417-24.

53. **Ladas SD, Thalassinos NC, Ioannides G, Raptis SA:** 1994 Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumors ? Clin Endocrinol 41: 597-601.
54. **Vasen HF, Van Erpecum KJ, Roelfsma et al:** 1994 Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol 131: 235-237.
55. **Renahan AG, O'Dwyer ST, Shalett SM** 2001 Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. Clinical Endocrinology 55: 731-33.
56. **Fodde:** 2000 The APC gene in colorectal colorectal cancer. European J of Cancer 38: 867-871.
57. **Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A** 2005 Coloscopic screening and follow-up patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. J Clin Endocrinol Metabol 90: 84-90.

58. **Ma J, Pollak M, Giovannucci E et al:** 1999 Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of IGF-1 and IGFBP-3. *Natl Cancer Inst* 91: 620-625.

59. **Bogazzi f, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Vanacore R, Guida C, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Bartalena L, Martino E** 2004 Growth Hormone inhibits apoptosis in human colonic cancer cell lines: antagonistic effects of peroxisome proliferator activated receptor- γ ligands. *Endocrinology* 45: 3353-62.

60. **Bogazzi F, Russo D, Locci MT, Chifenti B, Ultimieri F, Raggi F, Cosci C, Sardella c, Costa A, Gasperi M, Bartaleba L, Martino E** 2005 Apoptosis is reduced in the colonic mucosa of acromegalic patients. *Clin Endocrin* 63: 683-688.

61. **Webb S, Casanueva F, Wass JAH** 2002 Oncological complication of excess GH in acromegaly. *Pituitary* 5: 21-25.

62. **Rowley PT** 2005 Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Ann Rev Med* 56: 539-54.

63. **Gullmacher AC, Collins FS** 2003 Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 919-32.
64. **Watson SA** Oncogenic targets of β -catenin-mediated transcription in molecular pathogenesis of intestinal polyposis. *Lancet* 357: 572-73.
65. **Wang X, Wang B, Wu K, Xu M, Gong Z** 2002 Growth hormone down-regulated the excessive apoptosis of ileal intestinal cells in rats during the early phase of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 25: 205-9.
66. **Jeay S, Sonenshein GE, Poatel-Vinay MC, Kelly PA, Baixeras J** 2002 Growth Hormone can act as a cytokine controlling survival and proliferation of immune cells: a new insights into signalling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 188: 1-7.
67. **Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Wiebicke B, Kopcke W, Paumgartner G** 1993 Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 104: 154-151.

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il Prof. Martino per gli indispensabili e continui insegnamenti e per la fiducia dimostrata nei miei confronti concedendomi la possibilità di svolgere la tesi presso il Dipartimento di Endocrinologia.

Un ringraziamento particolare va al Dott. Bogazzi per la supervisione attenta e critica, ma soprattutto per la disponibilità e gli utili consigli offertimi, senza i quali, la realizzazione e la stesura di questa tesi non sarebbero potute avvenire.

Ringrazio la Dott.ssa Russo per l'aiuto offertomi nel recuperare le immagini di immunoistochimica, e per la disponibilità dimostratami.

Desidero inoltre ringraziare le mie amiche, senza le quali non sarei potuta diventare la persona che sono.

In ultimo, ma non in ordine di importanza, desidero ringraziare la mia famiglia per aver sempre creduto nelle mie possibilità e per avermi incoraggiata e sostenuta durante tutti gli anni di studio.